



УДК 616.36-002.08+616-053.2/616-071



СТЕПАНОВ Ю.М.¹, АБАТУРОВ О.Є.², ЗАВГОРОДНЯ Н.Ю.¹, СКИРДА І.Ю.¹

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ В ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (II ЧАСТИНА)

Резюме. У II частині висвітлені методи дослідження та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей, які базуються на принципах доказової медицини. Ультразвукове дослідження печінки вважається найпоширенішим способом діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей й дорослих завдяки безпечності, доступності, відносно низькій вартості. Чутливість цього методу у виявленні стеатозу печінки помірного та значного ступеня в дітей становить 79,7 %, специфічність — 86,2 %. Але високий рівень кореляції з даними гістологічних досліджень спостерігається лише у випадках жирової інфільтрації понад 20 % гепатоцитів.

На теперішній час біопсія залишається єдиним способом верифікації діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки та золотим стандартом у визначенні ступеня пошкодження печінкової тканини, гістологічної активності запалення та фіброзу.

Головною метою лікування неалкогольної жирової хвороби печінки є попередження розвитку термінальних стадій захворювання. Основними напрямками медикаментозного втручання є корекція метаболічних порушень, відновлення чутливості до інсуліну й гепатопротекція.

Стрімке зростання поширеності, прогресивний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки з можливістю формування цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми вимагають своєчасної діагностики даного захворювання в дітей. У зв'язку з відсутністю специфічної симптоматики неалкогольної жирової хвороби печінки діагностичному скринінгу підлягають діти з наявністю факторів ризику. Ожиріння є провідним показанням до проведення діагностичного пошуку неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей. Виявлення генетичних предикторів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки дозволяє відокремити групу пацієнтів, що потребують активного моніторингу через імовірність прогресування захворювання. Установлення діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки можливе після ретельного виключення інших причин розвитку стеатозу з урахуванням віку дитини та відповідних клініко-лабораторних даних. Застосування візуалізаційних методик дозволяє виявити й кількісно оцінити мінімальний ступінь стеатозу, але біопсія печінки залишається золотим стандартом у визначенні ступеня пошкодження печінкової тканини та фіброзу. Модифікація способу життя є першою лінією лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей. Медикаментозна корекція із застосуванням інсуліносенситайзерів, гепатопротекторів, антиоксидантів, пре- і пробіотиків призначається у випадках неефективності терапії першої лінії.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, діти.

© Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю.,
Скирда І.Ю., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Лабораторні методи дослідження

Лабораторна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) спрямована на виявлення інсулінорезистентності, дисліпідемії, а також ознак ушкодження гепатоцитів і прогресування НАЖХП — маркерів цитолізу й холестаза, системного запалення, апоптозу, оксидативного стресу та фіброзу.

Маркери цитолізу й холестаза

Визначення активності сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) є широко доступним й недорогим, але недостатньо чутливим скринінговим тестом для виявлення НАЖХП [55]. Встановлено, що ступінь підвищення АЛТ не корелює з присутністю й тяжкістю морфологічних змін печінки, тобто значний ступінь фіброзу може визначатися при нормальних або незначно підвищених рівнях АЛТ [56]. У дослідженні J.B. Schwimmer і співавт. [57] запропоновано встановити порогове нормативне значення 95 процентилу АЛТ: для хлопчиків — 25,8 ОД/л, для дівчаток — 22,1 ОД/л. Аналогічні висновки зроблені європейськими дослідниками [58]. Підвищення рівня сироваткової γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) асоціюється з дисліпідемією та інсулінорезистентністю, є маркером ризику розвитку фіброзу печінки [59, 60].

Маркери інсулінорезистентності

Гіперінсулінемія, як прояв інсулінорезистентності, є чутливою, але також неспецифічною ознакою НАЖХП [61]. Оцінка наявності інсулінорезистентності проводиться за розрахунками гомеостатичних індексів HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index), що базуються на визначенні рівнів інсуліну та глюкози плазми крові натще [62, 63]:

$$\text{HOMA} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \\ \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)} / 22,5.$$

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{інсулін натще (мкМО/мл)} + \\ + \log \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times 18,182].$$

Порогове значення HOMA-IR в препубертатному віці становить 1,7 (чутливість — 86 %, специфічність — 67 %), у пубертатному віці — 2,6 (чутливість — 78 %, специфічність — 67 %) [64]. Базальний рівень інсулінемії в дитячому віці зазвичай не перевищує 15 мМО/л. Пацієнти вважаються інсулінорезистентними, коли значення QUICKI не перевищує 0,357 [62].

Маркери дисліпідемії

Гіпертригліцеридемія є ще одним біохімічним маркером, що супроводжує розвиток НАЖХП [65]. Доведена наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями АЛТ і тригліцеридів, а також ступенем структурних змін печінки [66, 67].

Серологічні маркери системного запалення

Зміни рівнів адипокінів сироватки (адипонектину, резистину, лептину, хемерину, ретинолзв'язуючого протеїну-4), за даними багатьох дослідників, пов'язані з розвитком та прогресуванням НАЖХП [68–70]. Доведено, що високий рівень TNF- α міцно корелює з наявністю гістологічних ознак стеатогепатиту [71]. Концентрація сироваткового феритину корелює з тяжкістю ураження печінки в дітей з ожирінням й може бути маркером системного запалення [72].

Маркери оксидативного стресу

Оксидативний стрес є одним із механізмів, пов'язаних з ушкодженням печінки й прогресуванням захворювання [73]. L.N. Bell і співавт. [74] продемонстрували підвищення рівня печінкового малонового діальдегіду в дітей з НАЖХП. Отримані докази, що підвищення рівнів гомоцистеїну і цистеїну сироватки корелює з гістологічною активністю НАЖХП [75]. Valerio Nobili та співавт. [76] довели, що параметри оксидативного стресу, а саме рівень антимальдіальдегідних антитіл (anti-MDA-HSA) корелює з тяжкістю НАЖХП за даними гістологічного дослідження.

Маркери апоптозу

У дослідженні Emer Fitzpatrick і співавт. [77] продемонстровано, що пацієнти з простим стеатозом, стеатогепатитом і різними ступенями фіброзу відрізняються за рівнями цитокератину-18 (СК-18). СК-18 може бути використаний як неінвазивний предиктор неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і фіброзу в педіатричній популяції.

Маркери фіброзу

Для виявлення печінкового фіброзу та фіброгенезу активно використовується визначення концентрації компонентів позаклітинного матриксу в сироватці крові — TGF- β , гіалуронової кислоти, ламініну, колагену 4-го типу. Доведено, що концентрація сироваткової гіалуронової кислоти $\geq 2,1$ нг/мл свідчить про фіброз 2-го ступеня в дітей з НАЖХП, у той час як рівень нижчий за 1,2 нг/мл виключає його наявність [78].

Визначення підвищених рівнів сечової кислоти в сироватці крові запропоноване як незалежний предиктор НАЖХП як у дорослих, так і в дітей, що свідчить передусім про підвищене споживання фруктози й корелює з прогресуванням фібротичних змін печінкової тканини [26, 67].

Мультикомпонентні тести

Результатом математичного моделювання сукупності клінічних та лабораторних ознак стало створення різноманітних індексів фіброзу при НАЖХП у дітей: APRI, FibroTest, FIB-4, ELF, PNFI.

Індекс співвідношення АСТ/тромбоцити (AST-platelet ratio index — APRI) є маркером ступеня фіброзу (≥ 2) при НАСГ [79]. Фібротест (FibroTest), який включає визначення рівнів загального білірубину, гамма-

глутамілтранспептидази, α 2-макроглобуліну, аполіпопротеїну A1, гаптоглобіну, визнаний методом оцінки ступеня фіброзу в дорослих, але не валідизований у дітей [80]. Індекс фіброзу FIB-4, що включає вік, рівні АЛТ, АСТ, тромбоцитів й дозволяє диференціювати фіброз слабкого й помірного ступеня, продемонстрував найвищу діагностичну точність серед неінвазивних шкал фіброзу в педіатричній практиці [79]. Тест фіброзу (enhanced liver fibrosis test — ELF), що ґрунтується на визначенні концентрації гіалуронової кислоти (НА), N-термінального пептиду колагену III типу (PIIINP), тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1), використовується для диференціювання значного й слабого ступенів фіброзу з чутливістю 99 % й розраховується за формулою [81]:

$$ELF = -7,412 + [\ln(NA) \times 0,681 + \ln(PIIINP) \times 0,775 + \ln(TIMP1) \times 0,494] + 10.$$

Педіатричний індекс фіброзу НАЖХП (PNFI) базується на визначенні віку, окружності талії, рівня тригліцеридів сироватки. Чутливість методу у виявленні фіброзу складає 85 % [82]. При комбінованому застосуванні двох тестів — PNFI та ELF чутливість методу у виявленні фіброзу при НАЖХП підвищується до 94,4 % [83].

Методи інструментальної візуалізації

Ультразвукове дослідження печінки (УЗД) вважається найпоширенішим способом діагностики НАЖХП у дітей й дорослих завдяки безпечності, доступності, відносно низькій вартості. Чутливість цього методу у виявленні стеатозу печінки помірного та значного ступеня в дітей, за даними Angela Shannon й співавт. [84], становить 79,7 %, специфічність — 86,2 %. Але високий рівень кореляції з даними гістологічних досліджень спостерігається лише у випадках жирової інфільтрації понад 20 % гепатоцитів [85]. Провідними сонографічними ознаками жирової дистрофії печінки є підвищення ехогенності паренхіми печінки порівняно з ехогенністю коркової зони нирок, дистальне згасання ультразвуку, нечіткість судинного рисунка [86]. На підставі даних, отриманих при зіставленні сонографічних та морфологічних ознак стеатозу, запропонована шкала кількісної оцінки ступеня стеатозу [87], але вона не позбавлена впливу суб'єктивного фактора. Стандартне ультразвукове дослідження, на жаль, не дозволяє точно оцінити кількісний вміст жиру й динаміку його змін із часом, що обмежує використання методу в клінічній практиці [88]. Застосування еходенситометрії з розрахунком гепаторенального індексу, за даними Muriel Webb й співавт. [89], надає можливість об'єктивізувати кількісну оцінку вмісту ліпідів й діагностувати незначний ступінь жирової інфільтрації (> 5 %).

Комп'ютерна томографія без контрастування порівняно з рутинним УЗД характеризується більш високими рівнями чутливості та специфічності у виявленні стеатозу, але її використання в дитячій практиці обмежується впливом іонізуючого випромінювання

[90]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та протонна магнітно-резонансна спектроскопія (1H-MPT), за даними метааналізу Anneloes E. Bohte і співавт. [91], визнані найбільш точними методиками для виявлення незначного ступеня стеатозу (> 5 %) та динамічного моніторингу за вмістом ліпідів у печінці, але вимагають затрат часу та експертного оцінювання, тому не придатні для широкого застосування в клінічній практиці. Методика фібросканування, що базується на транз'єнтній еластографії, характеризується найвищими рівнями чутливості та специфічності у виявленні фіброзу при НАЖХП у дітей (97–100 та 91–100 % відповідно) [92]. Фібросканування з визначенням CAP-функції (controlled attenuation parameter) дозволяє у короткий час, неінвазивно, кількісно оцінити мінімальний ступінь стеатозу з високим рівнем чутливості та специфічності (78 і 79 % відповідно), за даними метааналізу досліджень, проведених у дорослій популяції [93]. На теперішній час відсутні дані щодо застосування фібросканування з CAP-функцією в дітей.

Провідним недоліком візуалізаційних методик у виявленні НАЖХП є неможливість відрізнити простий стеатоз від стеатогепатиту та визначити ступінь фіброзу.

Біопсія печінки

На теперішній час біопсія залишається єдиним способом верифікації діагнозу НАЖХП та золотим стандартом у визначенні ступеня пошкодження печінкової тканини, гістологічної активності запалення та фіброзу [94]. Крім того, біопсія має важливе значення для виключення інших причин розвитку стеатозу (хвороба Вільсона, аутоімунні захворювання печінки) [49]. обов'язковими гістологічними ознаками НАСГ є макровезикулярна жирова інфільтрація, балоноподібна дегенерація гепатоцитів, зсув ядер на периферію клітини, змішане часточкове запалення. Можуть виявлятися також додаткові ознаки запалення — перисинусоїдальний фіброз, тільця Мелорі, мегамітохондрії, ацидофільні тільця, гранули глікогену [1]. Гістологічні ознаки НАСГ у дітей мають певні відмінності від дорослих. Jeffrey B. Schwimmer й співавт. [44] визначили 2 субтипи патологічної картини: 1-му типу притаманні ознаки, виявлені в дорослих пацієнтів (перивенулярний стеатоз, балонна дегенерація й перисинусоїдальний фіброз), у той час як 2-й тип, що переважає в дітей, характеризується макровезикулярною перипортальною або панацинарною жировою інфільтрацією, портальним запаленням, портальним фіброзом за відсутності балонної дегенерації та перисинусоїдального фіброзу. Отримані дані, що у 82 % дітей можуть спостерігатися ознаки обох гістологічних типів [95]. Для напівкількісної оцінки гістологічної активності НАЖХП у дітей, як і в дорослих, використовують розрахункову шкалу (NAFLD activity score — NAS), створену за підтримки Clinical Research Network (NASH CRN) (табл. 1) [94].

Розрахункова шкала складається з 14 гістологічних ознак, 4 з яких оцінені напівкількісно: стеатоз (0–3),

Таблиця 1 — Шкала для оцінки гістологічної активності неалкогольного стеатогепатиту

Ступінь стеатозу	Лобулярна запальна інфільтрація (при збільшенні 200)	Балонна дистрофія гепатоцитів
< 5 % — 0 балів	Відсутня — 0 балів	Відсутня — 0 балів
5–33 % — 1 бал	< 2 — 1 бал	Ураження окремих клітин — 1 бал
34–66 % — 2 бали	2–4 — 2 бали	Ураження великої кількості клітин — 2 бали
> 66 % — 3 бали	> 4 — 3 бали	–

лобулярне запалення (0–3), балонна дистрофія (0–2) та фіброз (0–4). Сума балів ≥ 5 певною мірою свідчить про наявність НАСГ, у той час як сума балів ≤ 3 означає відсутність НАСГ.

Час проведення біопсії й необхідність гістологічного моніторингу в дітей залишається предметом дискусій. Зазвичай у клінічній практиці може бути виправданим відкладання біопсії щонайменш на 6 місяців після встановлення діагнозу НАЖХП в очікуванні результатів модифікації способу життя (активної дієтичної корекції та застосування контрольованих фізичних навантажень) [96]. Eve A. Roberts і співавт. [97] запропонували такі критерії щодо проведення негайної біопсії печінки: вік молодший за 10 років, сімейний анамнез тяжкої НАЖХП, наявність гепатоспленомегалії, значне підвищення сироваткових трансаміназ, високий рівень інсулінорезистентності (за показником HOMA-IR), наявність неспецифічних аутоантитіл, непереконливі біохімічні тести щодо хвороби Вільсона, супутні хронічний вірусний гепатит або дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину, гіпоталамічні розлади, заплановані фармакологічні втручання. Гіпоталамічна дисфункція значно підвищує ризик швидкого прогресування НАЖХП, тому вимагає невідкладного проведення біопсії печінки [98]. Отже, при стеатозі печінки в дітей біопсія показана для виключення інших виліковних захворювань печінки, у випадках тяжкого ступеня ураження печінки, перед фармакологічним або хірургічним втручанням, у структурі клінічних досліджень. Для диференційної діагностики біопсія призначається після проведення неінвазивних біохімічних тестів.

Отже, у практичній діяльності діагностика НАЖХП ґрунтується на виявленні ознак метаболічного синдрому (≥ 1), переважно в дітей віком від 10 років, підвищення ехогенності паренхіми печінки при УЗД, елевачії сироваткових печінкових трансаміназ. Слід пам'ятати, що НАЖХП у дітей є діагнозом, що вимагає ретельного аналізу клініко-анамнестичних й лабораторно-інструментальних даних для виключення інших причин розвитку стеатозу.

Лікування

Головною метою лікування НАЖХП є попередження розвитку термінальних стадій захворювання [49]. Основними напрямками медикаментозного втручання є корекція метаболічних порушень, відновлення чутливості до інсуліну й гепатопротекція.

Модифікація способу життя

Терапією першої лінії є зміна способу життя, що має на меті поступову й контрольовану втрату ваги (10 % за 6 місяців, але не більше 1,6 кг щотижня) внаслідок раціонального харчування та дозованих фізичних навантажень. Перевагу слід віддавати аеробним фізичним вправам (щонайменше 30-хвилинні прогулянки тричі на тиждень) [99]. Зниження ваги на 10–15 % від початкової супроводжується редукцією кількості вісцеральної жирової тканини, що призводить до поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення системної гіперінсулінемії, поліпшення показників вуглеводного й ліпідного обміну [100]. Згідно з даними рандомізованого контрольованого дослідження Valerio Nobili та співавт. [101], втрата в середньому 4,75 кг ваги протягом 12-місячного інтервенційного втручання з корекцією дієти й фізичної активності супроводжувалась суттєвим зниженням гістологічної активності НАЖХП. У проспективному когортному дослідженні 144 дітей з НАЖХП, проведеному Bart G.P. Koot [102], також отримані морфологічні докази зменшення ступеня стеатозу при модифікації способу життя протягом 6 місяців. Нормалізація фізичної активності, зміни харчових звичок і поведінкова корекція протягом року, за результатами проспективного дослідження Thomas Reinehr [103], призвела до зменшення надмірної ваги й рівня поширеності НАЖХП протягом року після припинення інтервенційного втручання. Рацион харчування повинен бути добре збалансований за макро- і мікронутрієнтами для забезпечення гармонійного росту дитини. Рекомендоване обмеження вживання продуктів із високим глікемічним індексом (солодких напоїв, що містять фруктозу), насичених жирних кислот і трансізомерів жирних кислот [104]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Ran Jin [105] отримані дані, що підтверджують відновлення чутливості до інсуліну, поліпшення метаболізму ліпопротеїдів низької щільності на тлі обмеження в раціоні споживання фруктози. Слід збільшити споживання харчових волокон, природних антиоксидантів (цільнозернові злаки, овочі, фрукти), продуктів, що містять поліненасичені омега-3 жирні кислоти (ПНЖК) (риба, горіхи, рослинна олія) [6]. За даними, отриманими NASH CRN, дітям із НАЖХП слід рекомендувати вживання щонайменше 227 г риби щотижнево і 200 мг омега-3 ПНЖК щодобово [106]. Енергетична цінність добового раціону у дітей з ожирінням обмежується до 30 ккал/кг. На тривалий та стійкий ефект терапії першої лінії слід розраховувати лише за умов комплексно-

го втручання: модифікації сімейних харчових стереотипів, психологічної підтримки дитини, пролонгованої поведінкової корекції, організації раціонального харчування в школі, тривалого контролю харчування, заохочення щодо фізичної активності на свіжому повітрі.

Оперативне лікування

Ефективність бариатричної хірургії в дітей та підлітків із НАЖХП вивчена недостатньо [107]. Медикаментозні способи пригнічення апетиту й обмеження всмоктування поживних речовин у травному тракті в дітей не використовуються [100].

Медикаментозна корекція

Медикаментозна корекція НАЖХП є терапією другої лінії та призначається лише у випадках неефективності модифікації способу життя [108].

Антиоксиданти

Оксидативний стрес і процеси перекисного окислення ліпідів є ключовими компонентами патогенезу НАЖХП, тому застосування препаратів з антиоксидантними властивостями є доречним і патогенетично виправданим.

Вітамін Е. У рандомізованому контрольованому дослідженні показано, що застосування 800 МО вітаміну Е протягом 96 тижнів супроводжується зменшенням ступеня балонної дегенерації гепатоцитів при НАСГ порівняно з ефектом плацебо [109]. У той же час нещодавно опублікований систематичний огляд і метааналіз Ahmed A. Sarkhy [110] не виявив значного ефекту від застосування α -токоферолу при НАЖХП порівняно з плацебо.

Вітамін D. Показано, що діти з ожирінням і НАЖХП відрізнялись значно нижчими рівнями сироваткового вітаміну D [111]. На експериментальній моделі стеатогепатозу отримані свідчення про зниження рівнів TNF- α і малонового діальдегіду під впливом холекальциферолу, що є підтвердженням протизапальних та антиоксидантних властивостей вітаміну D [112].

Бетаїн є донором метильної групи, бере участь у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран, впливає на рівень гомоцистеїну. В експериментальному дослідженні Rafael Deminice [113] показано, що додавання бетаїну підвищує інтрагепатичну концентрацію S-аденозилметіоніну й попереджає розвиток стеатогепатозу та ушкодження печінки, індукованих дією з високим вмістом жирів. Також отримані дані, що застосування бетаїну і пробуколу сприяє відновленню печінки при НАСГ у дітей [114], але дослідження не мають достатнього рівня доказовості.

Можливості застосування в дітей з НАЖХП препаратів з антиоксидантними властивостями інших фармакологічних груп (вітаміну C, A, N-ацетилцистеїну, аргініну) вивчені недостатньо [115].

Інсуліносенситайзери

Ураховуючи провідну роль інсулінорезистентності в розвитку НАЖХП, доцільно використовувати препарати, що підвищують чутливість до інсуліну в тканинах.

Метформін. Єдиний препарат із групи інсуліносенситайзерів, що може застосовуватися в дітей. Метформін підвищує чутливість до інсуліну за рахунок активації LKB1, продукту туморсупресорного гена, що обумовлює пригнічення глюконеогенезу в печінці. Пілотне дослідження ефективності використання метформіну при лікуванні НАЖХП у дітей показало, що застосування метформіну в дозі 500 мг двічі на добу протягом 24 тижнів призводить до зменшення гістологічних проявів стеатозу й зниження рівнів АЛТ [116].

Тіазолідидіони. Новий клас інсуліносенситайзерів, що активують PPAR γ , прискорюючи окислення глюкози та інгібуючи глікогеноліз, широко застосовується в дорослих [117]. Але можливість використання цієї групи препаратів у дітей вивчена недостатньо.

Гепатопротектори

Урсодезоксихолева кислота (УДХК). Ефективність застосування УДХК при НАЖХП обумовлена її цитопротективною, імуномодуючою та антиапоптоючою активністю. УДХК запобігає пошкодженню мембран холангіоцитів гідрофобними жовчними кислотами. УДХК сприяє підвищенню антиоксидантного захисту за рахунок пригнічення активності каталази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази і підвищення синтезу глутатіону. УДХК запобігає розвиткові апоптозу гепатоцитів, індукованому впливом гідрофобних жовчних кислот, етанолу та ін. Крім того, УДХК має протизапальні властивості, що обумовлені здатністю пригнічувати секрецію прозапальних цитокінів і продукцію імуноглобулінів. Пілотне рандомізоване контрольоване дослідження ефективності застосування УДХК при НАЖХП у дітей не виявило впливу препарату в стандартній дозі (10 мг/кг/добу) на рівні АЛТ і структуру печінки за даними УЗД [118].

Адеметіонін. Похідний метіоніну, що бере активну участь у механізмах клітинної детоксикації, у реакціях трансметилування, транссульфатування, у синтезі поліамінів й глутатіону, обміні фосфатидилхоліну. Отримані докази впливу S-аденозилметіоніну на розвиток НАЖХП [119], але можливості застосування в дітей вивчені недостатньо.

Для лікування НАЖХП в дитячій клінічній практиці широко застосовуються есенціальні фосфоліпіди й похідні силімарину, але ефективність їх використання не доведена.

Пре- і пробіотична терапія

Розуміння виключної ролі стану кишкової мікрофлори в патогенезі НАЖХП пояснює значне зростання зацікавленості щодо можливості застосування препаратів, які впливають на склад кишкового мікріоіому. В експериментальному дослідженні Patrice D. Cani [120] продемонстровано зниження рівнів ліпополісахариду й прозапальних цитокінів плазми, стабілізацію проникності інтестинального бар'єра в мишей з надмірною вагою при включенні в раціон пребіотиків (олігосахаридів). Отримані докази пригнічення актив-

ності запалення гепатоцитів й зниження рівнів ендотоксину при застосуванні лактулози в експериментальній моделі стеатогепатиту в щурів [121]. У клінічному дослідженні пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ виявлено, що включення олігофруктози в дозі 16 г/добу протягом 8 тижнів призводить до значного зниження печінкових трансаміназ й інсулінемії [122]. Ефективність використання пробіотиків при стеатогепатозі підтверджена даними багатьох досліджень, проведених на тваринах. У рандомізованому клінічному дослідженні Rocio Aller [123] продемонстровано нормалізацію рівнів печінкових трансаміназ після 3-місячного вживання *Lactobacillus bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus*. У подвійному сліпому контрольованому клінічному дослідженні Anna Alisi [124] проведено вивчення ефективності застосування препарату, що містить 8 пробіотичних штабів (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus Delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) при НАЖХП. Показано, що прийом пробіотика протягом 4 місяців поспіль призвів до зниження ваги на 8,1 % та редукції ступеня стеатозу за даними УЗД.

Нові напрямки лікування

Агоністи фарнесоїд Х-рецептора (FXR)

FXR експресується в кишечнику й печінці, ендогенними лігандами його є жовчні кислоти. Пов'язаний з контролем ліпідного гомеостазу, регуляцією метаболізму глюкози, складу кишкової мікробіоти [125]. Активація FXR призводить до пригнічення запалення й фіброгенезу в печінці через різноманітні механізми, тому застосування FXR-агоністів є об'єктом педіатричних клінічних досліджень майбутнього [126].

Інкретиноміметики та інгібітори дипептидил-дипептидази 4 (DPP-4).

Головний механізм дії — збільшення секреції інсуліну завдяки різним фармакологічним механізмам. Ексенатид і ліраглутид — агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), резистентні до деградації DPP-4 [127]. Ситагліптин — селективний інгібітор DPP-4, що підвищує рівні GLP-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (GIP). Протективна роль ситагліптину продемонстрована в експериментальній моделі стеатогепатозу на тваринах [128].

Цистеаміну бітартрат — потужний антиоксидант, здатний підвищувати рівні мультимерів адипонектину [129]. У пілотному дослідженні продемонстрований позитивний вплив цистеаміну на перебіг НАЖХП у дітей [130].

Пентоксифілін

Дослідження, проведені на дорослих пацієнтах, показали ефективність застосування інгібітору фосфодіестерази, пентоксифіліну, у лікуванні НАЖХП. Продемонстроване зменшення гістологічної активності, ступеня фіброзу та сироваткових рівнів АЛТ, пов'язане з блокадою ефектів TNF- α [131].

Антагоністи TLRs

Стимуляція TLR призводить до активації фактора транскрипції NF- κ B, індукції запалення й прогресування НАЖХП. Можливість застосування препаратів, що блокують активацію TLR, у дітей вимагає ретельного дослідження [132].

Профілактика

Якісне раціональне харчування, популяризація фізичної активності є базовими заходами первинної профілактики НАЖХП у дітей та підлітків. Створення персоналізованих програм харчування для пацієнтів із генетичною схильністю, обтяженим сімейним анамнезом може бути ефективним способом попередження розвитку НАЖХП.

Рання діагностика захворювання, своєчасна корекція виявлених метаболічних розладів і порушень функціонального стану печінки, індивідуалізований підбір медикаментозних засобів на засадах фармакогеніки є надійними способами профілактики прогресування НАЖХП у дітей.

Висновки

1. Стрімке зростання поширеності, прогресивний перебіг НАЖХП з можливістю формування цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми вимагають своєчасної діагностики даного захворювання в дітей.
2. У зв'язку з відсутністю специфічної симптоматики НАЖХП діагностичному скринінгу підлягають діти з наявністю факторів ризику.
3. Ожиріння є провідним показанням до проведення діагностичного пошуку НАЖХП у дітей.
4. Виявлення генетичних предикторів розвитку НАЖХП дозволяє відокремити групу пацієнтів, що потребують активного моніторингу, через імовірність прогресування захворювання.
5. Встановлення діагнозу НАЖХП можливе після ретельного виключення інших причин розвитку стеатозу з урахуванням віку дитини та відповідних клініко-лабораторних даних.
6. Застосування візуалізаційних методик дозволяє виявити і кількісно оцінити мінімальний ступінь стеатозу, але біопсія печінки залишається золотим стандартом у визначенні ступеня пошкодження печінкової тканини та фіброзу.
7. Модифікація способу життя є першою лінією лікування НАЖХП у дітей. Медикаментозна корекція з застосуванням інсуліносенситайзерів, гепатопротекторів, антиоксидантів, пре- і пробіотиків призначається у випадках неефективності терапії першої лінії.

Список літератури

55. Manco M. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal ALT levels: a pediatric report / M. Manco, A. Alisi, V. Nobili // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 2087-2088.
56. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels / J.P. Molleston, J.B. Schwimmer, K.P. Yates [et al.] // *J. Pediatr*. — 2014. — Vol. 164, № 4. — P. 707-713. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.071.

57. SAFETY study: alanineaminotransferase cut-off values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease / J.B. Schwimmer, W. Dunn, G.J. Norman [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 1357-1364.
58. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European Paediatric HCV Network / K. England, C. Thorne, L. Pembrey [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009. — Vol. 49. — P. 71-77.
59. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / V. Smolka, J.Jr. Ehrmann, O. Tkachyk [et al.] // *Cas. Lek. Cesk.* — 2014. — Vol. 153, № 2. — P. 91-97.
60. Serum gamma-glutamyl-transpeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk / V. Tahan, B. Cambakan, H. Balci [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2008. — Vol. 55. — P. 1433-1438.
61. Ho M. Childhood obesity and insulin resistance: how should it be managed? / Ho M., Garnett S.P., Baur L.A. // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* — 2014. — Vol. 16, № 12. — P. 351. doi: 10.1007/s11936-014-0351-0.
62. The incidence of metabolic syndrome in obese Czech children: the importance of early detection of insulin resistance using homeostatic indexes HOMA-IR and QUICKI / D. Pastucha, R. Filipčíková, D. Horáková [et al.] // *Physiol. Res.* — 2013. — Vol. 62, № 3. — P. 277-283.
63. The value of different insulin resistance indices in assessment of non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children / H.M. El-Karakasy, M.S. El-Raziky, H.M. Fouad [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2013. — pii: S1871-4021(13)00098-2. doi: 10.1016/j.dsx.2013.10.008.
64. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers / J. Yin, M. Li, L. Xu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 71. doi: 10.1186/1758-5996-5-71.
65. Triglycerides and alanineaminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents / A.M. Oliveira, N. Oliveira, J.C. Reis [et al.] // *Horm. Res.* — 2009. — Vol. 71. — P. 83-88.
66. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease / V. Nobili, N. Alkhouri, A. Bartuli [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2010. — Vol. 67. — P. 665-670.
67. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children / A. Sartorio, A. DelCol, F. Agosti [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 61. — P. 877-883.
68. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / D.M. Lebensztejn, M. Wojtkowska, E. Skiba [et al.] // *Adv. Med. Sci.* — 2009. — Vol. 54. — P. 177-182.
69. Chemerin as a novel non-invasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children / M. Klusek-Oksiuta, I. Bialokoz-Kalinowska, E. Tarasów [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 40, № 1. — P. 84.
70. Retinol-binding protein 4: a promising circulating marker of liver damage in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / V. Nobili, N. Alkhouri, A. Alisi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — № 7. — P. 575-579.
71. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Manco, M. Marcellini, G. Giannone [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 954-960.
72. The clinical significance of serum ferritin in pediatric non-alcoholic Fatty liver disease / J.H. Na, S.W. Park, Y. Kang [et al.] // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* — 2014. — Vol. 17, № 4. — P. 248-256. doi: 10.5223/pghn.2014.17.4.248.
73. Yang H.R. Noninvasive diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / H.R. Yang // *Korean J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 56, № 2. — P. 45-51. doi: 10.3345/kjp.2013.56.2.45.
74. Hepatic lipid peroxidation and cytochrome P-450 2E1 in pediatric nonalcoholic fatty liver disease and its subtypes / L.N. Bell, J.P. Molleston, M.J. Morton [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45, № 9. — P. 800-807.
75. Plasma levels of homocysteine and cysteine increased in pediatric NAFLD and strongly correlated with severity of liver damage / A. Pastore, A. Alisi, G. di Giovamberardino [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15, № 11. — P. 21202-21214. doi: 10.3390/ijms151121202.
76. Oxidative stress parameters in paediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, M. Parla, A. Alisi [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 26, № 4. — P. 471-476.
77. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD / E. Fitzpatrick, R.R. Mitry, A. Quaglia [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — Vol. 51, № 4. — P. 500-506.
78. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / V. Nobili, A. Alisi, G. Torre [et al.] // *Transl. Res.* — 2010. — Vol. 156, № 4. — P. 229-234.
79. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease / H.R. Yang, H.R. Kim, M.J. Kim [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 13. — P. 1525-1530.
80. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Ratzl, J. Massard, F. Charlotte [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 6.
81. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136, № 1. — P. 160-167.
82. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, A. Alisi, A. Vania [et al.] // *BMC Med.* — 2009. — Vol. 7. — P. 21.
83. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis / N. Alkhouri, C. Carter-Kent, R. Lopez [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9, № 2. — P. 150-155.
84. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD / A. Shannon, N. Alkhouri, C. Carter-Kent [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 53. — P. 190-195.
85. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study / S. Dasarathy, J. Dasarathy, A. Khayami [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51, № 6. — P. 1061-1067. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
86. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation / M. Hamaguchi, T. Kojima, Y. Itoh [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, № 12. — P. 2708-2715.

87. Appropriateness of a donor liver with respect to macrosteatosis: application of artificial neural networks to US images — initial experience / S.H. Kim, J.M. Lee, J.H. Kim [et al.] // *Radiology*. — 2005. — Vol. 234, № 3. — P. 793-803.
88. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver / S. Strauss, E. Gavish, P. Gottlieb [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 189, № 6. — P. 320-323.
89. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis / M. Webb, H. Yeshua, S. Zelber-Sagi [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2009. — Vol. 192, № 4. — P. 909-914.
90. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment / Sh. Park, Pn. Kim, K.W. Kim [et al.] // *Radiology*. — 2006. — Vol. 239. — P. 105-112.
91. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis / A.E. Bohte, J.R. van Werven, S. Bipat [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 87-97.
92. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / V. Nobili, F. Vizzutti, U. Arena [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 442-448.
93. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / K.Q. Shi, J.Z. Tang, X.L. Zhu [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 29, № 6. — P. 1149-1158. doi: 10.1111/jgh.12519.
94. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 1313-1321.
95. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study / C. Carter-Kent, L.M. Yerian, E.M. Brunt [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 1113-1120. doi: 10.1002/hep.23133.
96. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / H.M. Patton, J.E. Lavine, M.L. Van Natta [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1961-1971.
97. Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a «growing» problem? / E.A. Roberts // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1133-1142.
98. Non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis in young adult patients with hypothalamic-pituitary dysfunction / D. Goltz, K. Schötta, H. Zhou [et al.] // *Pathologie*. — 2013. — Vol. 34, № 4. — P. 318-322. doi: 10.1007/s00292-012-1735-0.
99. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence / S. Zelber-Sagi, V. Ratzju, R. Oren // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, № 29. — P. 3377-3389.
100. Абатуров А.Е. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте / А.Е. Абатуров // *Здоров'я України (Педіатрія)*. — 2012. — № 3 (22). — С. 13-15.
101. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial / V. Nobili, M. Manco, R. Devito // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48, № 1. — P. 119-128. doi: 10.1002/hep.22336.
102. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement / B.G. Koot, O.H. van der Baan-Slootweg, C.L. Tamminga-Smeulders // *Arch. Dis. Child.* — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 669-674. doi: 10.1136/adc.2010.199760.
103. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study / T. Reinehr, C. Schmidt, A.M. Toschke [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2009. — Vol. 94, № 6. — P. 437-442. doi: 10.1136/adc.2008.143594.
104. Oral fructose absorption in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / J.S. Sullivan, M.T. Le, Z. Pan [et al.] // *Pediatr. Obes.* — 2014. doi: 10.1111/ijpo.238.
105. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD / R. Jin, J.A. Welsh, N.A. Le [et al.] // *Nutrients*. — 2014. — Vol. 6, № 8. — P. 3187-3201.
106. Estimation of fish and ω -3 fatty acid intake in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / D.E. St-Jules, C.A. Watters, E.M. Brunt [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Vol. 57, № 5. — P. 627-633.
107. Nutritional strategy for adolescents undergoing bariatric surgery: report of a working group of the Nutrition Committee of NASPGHAN/ NACHRI / M.A. Fullmer, S.H. Abrams, K. Hrovat [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 54. — P. 125-135.
108. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease / E.B. Mitchel, J.E. Lavine // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 40, № 10. — P. 1155-1170. doi: 10.1111/apt.12972.
109. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305, № 16. — P. 1659-1668.
110. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis / A.A. Sarkhy, A.A. Al-Hussaini, V. Nobili // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 143-153.
111. Role of vitamin D in children with hepatosteato-sis / I. Yildiz, O.B. Erol, S. Toprak // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 59, № 1. — P. 106-111. doi: 10.1097/MPG.0000000000000371.
112. Cholecalciferol (vitamin D₃) improves cognitive dysfunction and reduces inflammation in a rat fatty liver model of metabolic syndrome / Erbaş O., Solmaz V., Aksoy D. // *Life Sci.* — 2014. — Vol. 103, № 2. — P. 68-72. doi: 10.1016/j.lfs.2014.03.035.
113. Betaine supplementation prevents fatty liver induced by a high-fat diet: effects on one-carbon metabolism / R. Deminice, R.P. da Silva, S.G. Lamarre [et al.] // *Amino Acids*. — 2015.
114. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis / C.P. Day // *Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 30, № 1. — P. 69-73. doi: 10
115. Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents / V. Ued Fda, V.R. Welfort // *Rev. Paul. Pediatr.* — 2013. — Vol. 31, № 4. — P. 523-530. doi: 10.1590/S0103-05822013000400016.1159/000341128.
116. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis / J.B. Schwimmer, M.S. Middleton, R. Deutsch [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, № 7. — P. 871-879.
117. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis / G.P. Aithal,

J.A. Thomas, P.V. Kaye [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1176-1184.

118. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children / P. Vajro, A. Franzese, G. Valerio // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 739-743.

119. Finding the balance: the role of S-adenosylmethionine and phosphatidylcholine metabolism in development of nonalcoholic fatty liver disease / R.L. Jacobs, J.N. van der Veen, D.E. Vance // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, № 4. — P. 1207-1209. doi: 10.1002/hep.26499.

120. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele // *Gut*. — 2009. — Vol. 58, № 8. — P. 1091-1103.

121. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model / J.G. Fan, Z.J. Xu, G.L. Wang // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 32. — P. 5053-5056.

122. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study / C.A. Daubiol, Y. Horsmans, P. Lambert // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 59, № 5. — P. 723-726.

123. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial / R. Aller, D.A. De Luis, O. Izaola [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, № 9. — P. 1090-1095.

124. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis / A. Alisi, G. Bedogni, G. Baviera [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 39, № 11. — P. 1276-1285.

125. Fuchs M. Non-alcoholic fatty liver disease: the bile acid-activated farnesoid x receptor as an emerging treatment target / M. Fuchs // *J. Lipids*. — 2012. — Vol. 2012. — P. 934-936.

126. Farnesoid X receptor: from medicinal chemistry to clinical applications / S. Stefano Fiorucci, A. Mencarelli, E. Distrutti // *Future Med. Chem.* — 2012. — Vol. 4. — P. 877-891.

127. Pathophysiology guided treatment of nonalcoholic steatohepatitis / T.A. Nguyen, A.J. Sanyal [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 58-64.

128. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice / J. Shirakawa, H. Fujii, K. Ohnuma [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60. — P. 1246-1257.

129. The effect of cysteamine bitartrate on adiponectin multimerization in non-alcoholic fatty liver disease and healthy subjects / R. Dohil, L. Meyer, S. Schmeltzer [et al.] // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 161. — P. 639-645.

130. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease / R. Dohil, S. Schmeltzer, B.L. Cabrera [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 1036-1044.

131. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial / C.O. Zein, L.M. Yerian, P. Gogate [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1610-1619.

132. Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic fatty liver disease / K. Miura, E. Seki, H. Ohnishi [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2010. — P. 3628-3647.

Отримано 10.06.15 ■

Степанов Ю.М.¹, Абатуров О.Е.², Завгородняя Н.Ю.¹, Скирда И.Ю.¹

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепрпетровск

²ГУ «Днепрпетровская медицинская академия МЗ Украины»

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (II ЧАСТЬ)

Резюме. Во II части освещены методы исследования и лечения неалкогольной жировой болезни печени у детей, которые базируются на принципах доказательной медицины. Ультразвуковое исследование печени считается самым распространенным способом диагностики неалкогольной жировой болезни печени у детей и взрослых благодаря безопасности, доступности, относительно низкой стоимости. Чувствительность этого метода в выявлении стеатоза печени умеренной и значительной степени у детей составляет 79,7 %, специфичность — 86,2 %. Но высокий уровень корреляции с данными гистологических исследований наблюдается лишь в случаях жировой инфильтрации более чем 20 % гепатоцитов.

В настоящее время биопсия остается единственным способом верификации диагноза неалкогольной жировой болезни печени и золотым стандартом в определении степени повреждения печеночной ткани, гистологической активности воспаления и фиброза.

Главной целью лечения неалкогольной жировой болезни печени является предупреждение развития терминальных стадий заболевания. Основными направлениями медикаментозного вмешательства являются коррекция метаболических нарушений, восстановление чувствительности к инсулину и гепатопротекция.

Стремительный рост распространенности, прогрессирующее течение неалкогольной жировой болезни печени с возможно-

стью формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы требуют своевременной диагностики данного заболевания у детей. В связи с отсутствием специфической симптоматики неалкогольной жировой болезни печени диагностическому скринингу подлежат дети с наличием факторов риска. Ожирение является ведущим показанием к проведению диагностического поиска неалкогольной жировой болезни печени у детей. Выявление генетических предикторов развития неалкогольной жировой болезни печени позволяет выделить группу пациентов, которые нуждаются в активном мониторинге из-за возможности прогрессирования заболевания. Установление диагноза неалкогольной жировой болезни печени возможно после тщательного исключения других причин развития стеатоза с учетом возраста ребенка и соответствующих клинико-лабораторных данных. Применение методик визуализации позволяет выявить и количественно оценить минимальную степень стеатоза, но биопсия печени остается золотым стандартом в определении степени повреждения печеночной ткани и фиброза. Модификация образа жизни является первой линией лечения. Медикаментозная коррекция с применением инсулиносенситайзеров, гепатопротекторов, антиоксидантов, пре- и пробиотиков назначается в случаях неэффективности терапии первой линии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, дети.

Stepanov Y.M.¹, Abaturov A.Ye.², Zavgorodnya N.Y.¹, Skirda I.Yu.¹

¹SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk

²SE «Dnipropetrovsk Medical Academy», Ukraine

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN: A MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT (II PART)

Summary. In Part II methods of research and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children are highlighted, which are based on the evidence. Ultrasound examination of the liver is the most common method for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adults due to the safety, availability and relatively low cost. The sensitivity of this method in the detection of mild and severe hepatic steatosis in children is 79.7 %, specificity — 86.2 %. But high correlation with histological studies is observed only in cases of fatty degeneration in more than 20 % of the hepatocytes.

At present, a biopsy is the only way to verify the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and the gold standard for determining the extent of liver tissue damage, histological inflammatory activity and fibrosis.

The main goal of treating nonalcoholic fatty liver disease is to prevent the development of the terminal stages of the disease. The main areas of medical intervention are the correction of metabolic disorders, restoration of insulin sensitivity and liver protection.

The rapid increase in the prevalence along with the progressive course of nonalcoholic fatty liver disease with the possibility of the

formation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma require a prompt diagnosis of this disease in children. In the absence of specific symptoms of nonalcoholic fatty liver disease diagnostic screening ought to be performed in children with risk factors. Obesity is the leading indication for diagnostic search of nonalcoholic fatty liver disease in children. Identification of genetic predictors of nonalcoholic fatty liver disease allows distinguish a group of patients who require active monitoring because of the disease progression probability. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease is possible after careful exclusion of other steatosis' causes based on the age of the child and relevant clinical and laboratory data. Imaging techniques allow detect and quantify the minimum degree of steatosis, but a liver biopsy remains the gold standard for determining the extent of liver tissue damage and fibrosis. Modification of the lifestyle is the first line treatment for nonalcoholic fatty liver disease in children. Drug correction using insulin sensitizing agents, hepatoprotectors, antioxidants, pre- and probiotics are administered in cases of ineffectiveness of the first-line therapy.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, children.